FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1919. N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

MARTHE GAUTIER
Licenciée ès Sciences Naturelles
née à Marseille (Bouches-du-Rhône), le 15 juin 1894

La Réaction

DE

Bordet-Wassermann

est-elle une réaction spécifique?

PARIS
IMPRIMERIE DRIAY-CAHEN
17, RUE POISSONNIÈRE, 17

1919

LE DOYEN : **M. ROGER.**

PROFESSEURS : MM.

Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	BROCA.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et Histoire Naturelle médicale	N.
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	N.
Pathologie chirurgicale	N.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	N.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	N.
Médecine légale	N.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	N. WIDAL. GILBERT. CHAUFFARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE.
Clinique des maladies contagieuses	TESSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. QUENU. LEJARS. HARTMANN.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSON
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BAR. COUVELAIRE RIBEMONT-DESSA
Clinique gynécologique	N.
Clinique chirurgicale infantile	N.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.	MM.	MM.
ALGLAVE.	GUILLAIN.	LOEPER.	ROUSSY.
BERNARD.	JEANNIN.	MAILLARD.	ROUVIERE.
BRANCA.	JOUSSET (André).	MOCQUOT.	SCHWARTZ.
BRUMPT.	LABBE (Henri).	MULON.	SICARD.
CAMUS.	LAIGNEL-LAVASTINE.	NICLOUX.	TANON.
CASTAIGNE.	LANGLOIS.	NOBECOURT.	TERRIEN.
CHAMPY.	LECENE.	OKINCZYC.	TIFFENEAU.
CHEVASSU.	LEMIERRE.	OMBREDANNE.	VILLARET.
DESMAREST.	LENORMANT.	RATHERY.	ZIMMERN.
GOUGEROT.	LEQUEUX.	RETTERER.	
GREGOIRE.	LEREBOULLET.	RIBIERRE.	
GUENIOT.	LERI.	RICHAUD.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinio dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE
et PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CHAUFFARD

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Professeur à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Professeur E. QUÉNU.

M. le Professeur A. CHAUFFARD.

M. le Docteur G. LEPAGE *(In Memoriam)*

M. le Docteur J. RENAULT.

M. le Docteur L. BROCQ.

M. le Docteur A. SIREDEY.

A MM. les Docteurs BOURGES, RABAUD, SABOURAUD.

La principale difficulté de la Biologie réside dans la multiplicité des conditions qui interviennent dans les manifestations de la vie. Un phénomène n'est bien connu que si l'on en sait toutes les circonstances. Or, un être vivant est un milieu si complexe qu'il est à peu près impossible d'avoir une connaissance complète de tous les phénomènes qui entrent en jeu. La plupart des erreurs des physiologistes proviennent de la méconnaissance de certaines conditions plutôt que de l'insuffisance de la technique ou de fautes de raisonnement.

. . . . . .

. . . . . .

En prenant ces lois comme base d'un raisonnement, on est tenté de leur accorder une généralité comparable à celle des vérités mathématiques; on perd trop facilement de vue les incertitudes qu'elles comportent; on a tort de ne pas les traiter comme un outil dont on doit toujours vérifier la solidité avant de s'en servir.

LECLERC DU SABLON

(*Les Incertitudes de la Biologie*).

LA RÉACTION
DE BORDET-WASSERMANN
est-elle une réaction spécifique ?

INTRODUCTION

Dans son magistral Traité de la Syphilis, le Maître de la syphiligraphie moderne française, le Professeur Alfred Fournier, définit, en ces termes, le mal qui fut le sujet d'étude de toute sa vie :

« La syphilis est une maladie spécifique, de caractère infectieux; — exclusivement propre à l'espèce humaine; — importée dans l'organisme par contagion ou par hérédité; — chronique d'évolution et indéfinie comme durée; — essentiellement intermittente comme manifestations; — et constituée par une innombrable série de symptômes ou de lésions qui peuvent, sous des formes naturellement très diverses, et naturellement aussi très variables comme gravité, intéresser tous les systèmes de l'économie ».

Plus de douze années ont passé depuis que ces lignes ont été écrites : pas un mot ne peut en être changé. Et pourtant, au cours de ces douze années, que de découvertes sensationnelles, en ce domaine si important de la syphiligraphie ! Aucune cependant, malgré ce que de trop hâtives généralisations avaient pu faire croire, aucune n'a pu ébranler le solide édifice construit par le Maître.

Certaines, d'ordre bactériologique : découverte du Tréponème, réaction de Bordet-Wassermann, étude du liquide céphalo-rachidien, ont considérablement élargi l'horizon délimité par le grand clinicien de Saint-Louis; elles ne l'ont modifié dans aucune de ses lignes essentielles; bien mieux, elles n'ont fait que confirmer expérimentalement la plupart des hypothèses, qu'avec les secours de la seule clinique, Fournier avait conçues.

Une autre découverte, thérapeutique celle-là, parut, à son début, capable de faire révoquer le jugement classique qui affectait à la syphilis une indéfinie chronicité. Le 606, puis le 914, devaient, d'abord d'un coup, puis après une durée de traitement qui chaque année s'est de plus en plus étendue, stériliser à jamais la syphilis. Il semble bien, qu'ici encore, la vieille expérience de Fournier reprenne peu à peu tous ses droits. Les arsenicistes convaincus réclament le recul du temps, leurs adversaires s'arment contre eux des multiples récidives constatées après des traitements arsenicaux réputés stérilisateurs. Nous n'entrerons

pas au cœur de cette lutte dont les échos vibreront encore longtemps; qu'il nous suffise de signaler, qu'après avoir, peu à peu, cédé du terrain, l'arsenic paraît, à l'heure actuelle, confiné dans le rôle, parfaitement honorable d'ailleurs, de blanchisseur des accidents aigus.

Quant à la valeur des faits bactériologiques dont nous parlions tout à l'heure, si la recherche du tréponème possède un caractère spécifique indéniable, si le liquide céphalo-rachidien, dans les cas de syphilis nerveuse, présente une série de caractéristiques absolument propres, par contre, la réaction de Bordet-Wassermann, après avoir rencontré une faveur, seulement comparable à celle du 606, paraît subir, elle aussi, une « crise de crédit », si nous pouvons nous exprimer ainsi.

Wassermann + = syphilis
Wassermann — = pas de syphilis

fut pendant plusieurs années le dogme intangible. Il était trop séduisant d'avoir ainsi à sa disposition un moyen si commode de présider ou même de trancher un diagnostic, pour qu'on n'ait pas tendance à lui conférer l'infaillibilité qu'une spécificité, toute théorique, paraissait légitimer.

Puis vinrent les mécomptes, les cas où, cliniquement, le diagnostic de syphilis s'imposait et où cependant le Bordet-Wassermann se montrait négatif, les cas où, en l'absence de tout signe clinique, le Bordet-

Wassermann était positif ou partiellement positif, défaillances signalées cependant dès le début et qui, par leur pourcentage infime, n'avait pas frappé tout d'abord, mais dont l'accumulation peu à peu imposa l'attention.

En même temps, la prétendue spécificité était battue très sérieusement en brèche par une série d'expérimentations. La réaction tendit de plus en plus à être considérée comme un phénomène physico-chimique, existant avec une beaucoup plus grande fréquence dans le sérum des syphilitiques, mais nullement spécifique au tréponème.

Il nous a semblé qu'il serait intéressant, à l'heure redoutable où la question vitale de la lutte antisyphilitique se posait avec un renouveau d'acuité, d'essayer de contribuer à mettre au point cette importante question. Une révision générale de la question du Bordet-Wassermann étant une tâche peut-être au-dessus de nos actuels moyens, nous nous contenterons de résumer de notre mieux le présent état du problème, nous attachant plus particulièrement à l'étude du Bordet-Wassermann chez les non syphilitiques, c'est-à-dire chez les sujets ne présentant à l'examen le plus approfondi aucune trace, ancienne ou récente, héréditaire ou acquise, de l'infection. Heureux si notre modeste contribution a pu introduire quelque clarté dans ce domaine, hélas ! si obscur encore !

CHAPITRE PREMIER

C'est au début de ce siècle que deux savants belges, Bordet et Gengou, donnèrent la description du phénomène qui porte leur nom et dont la théorie générale fut, quelques années plus tard, appliquée par l'allemand Wassermann, au cas particulier de la syphilis.

Nous verrons, plus loin, jusqu'à quel point était légitime cette extension du phénomène de Bordet et Gengou à la syphilis, mais il nous est nécessaire, pour le clair exposé de la question, de considérer, jusqu'à nouvel ordre, les deux phénomènes comme indivis et relevant l'un et l'autre du *mécanisme* de l'*immunité*.

Voyons, tout d'abord, en quoi consiste ce mécanisme.

De l'immunité. — L'immunité, c'est le pouvoir conféré à l'organisme de résister par l'élaboration de substances spécifiques à l'introduction en son sein d'un élément biochimique hétérogène.

L'organisme ne s'immunise pas seulement, en effet, contre tous les agents microbiens, mais aussi contre toute substance étrangère appelée *antigène* qui, introduite dans le milieu intérieur, y suscite la formation d'*anticorps* qui lui correspondent et tendent à neutraliser ses effets pathogènes.

Tels, par exemple, les globules rouges d'un cheval ou d'un mouton qui, introduits sous la peau, dans le péritoine ou dans les veines d'un lapin, y jouent le rôle d'un antigène, contre lequel le sérum de l'animal injecté réagit en fabriquant des anticorps, anti-hématies, cheval ou mouton capables de réaliser *in vivo* l'*hémolyse* ou destruction du stroma et mise en liberté de l'hémoglobine des globules d'espèce différente.

Cette action hémolysante se conserve dans le sérum *in vitro,* à condition que celui-ci soit maintenu à une température inférieure à 56 degrés centigrades; il le perd, au contraire, après une exposition d'une demi-heure à cette température.

Cependant, même après ce chauffage, le pouvoir hémolytique n'est que masqué, il n'est pas détruit, car l'addition au sérum chauffé d'une quantité donnée de sérum frais d'un animal quelconque, non préparé, lui rend ses anciennes propriétés; il y a *réactivation* du pouvoir hémolytique.

D'où la conception d'une dualité dans les substances qui entrent dans la constitution des anticorps : l'une, banale, commune à tous les sérums, détruite à

56 degrés et non spécifique, a reçu le nom de *complément* ou *alexine*. Indifférente, elle est cependant indispensable pour permettre l'action de l'autre substance, la *sensibilisatrice* spécifique, spéciale à chaque antigène et résistant à la température de 56 degrés.

Bordet, dans une comparaison qui fait image, a comparé le *complément* à une teinture qui ne peut se fixer sur l'étoffe *antigène* qu'au moyen du mordant qu'est la *sensibilisatrice*.

Le cas particulier des globules rouges, que nous venons de décrire, fait la base des expériences de Bordet et Gengou; quant à Wassermann, il n'a fait qu'étendre au tréponème de la syphilis l'ensemble de la théorie, puis, de la combinaison de ces deux aspects particuliers d'une loi générale, il a constitué sa réaction.

Principe de la réaction de Bordet-Wassermann. — Partant du principe que l'infection tréponémique amène la formation, au sein de l'organisme infecté d'anticorps correspondants, trois éléments sont nécessaires pour réaliser, *in vitro*, un phénomène de Bordet-Gengou dans l'infection syphilitique.

Ce sont :

1° L'antigène syphilitique,
2° La sensibilisatrice syphilitique,
3° Le complément.

Pour ce dernier, nulle difficulté : n'importe quel

sérum d'animal frais peut le fournir. Pour la sensibilisatrice, le sérum du malade doit la contenir en aussi grande abondance que le sérum du lapin inoculé avec les hématies contient de sensibilisatrice anti-hématies.

Pour l'antigène, on se heurtait à une difficulté, au premier abord insurmontable : l'impossibilité où l'on se trouvait et où l'on se trouve encore, hélas ! de cultiver le tréponème, dont seule une macération plus ou moins diluée eut été à même de fournir un véritable antigène.

On crut tourner la difficulté en s'adressant à un organe que l'anatomie pathologique avait montré farci de tréponèmes : le foie d'enfant ou de fœtus mort d'hérédo-syphilis.

On se trouvait ainsi en possession des trois éléments de la réaction dont le mélange devait, ou non, amener la fixation du complément.

Restait le moyen de déceler, au sein du mélange, la liberté ou la fixation de ce complément. Optiquement, en effet, rien ne pouvait le révéler, chacun des éléments en présence étant d'une teinte jaune clair uniforme, et conservant cet aspect, après leur mélange et leur dilution dans l'eau physiologique, que l'alexine soit libre ou non.

Pour rendre possible la lecture des résultats, il fallait un indicateur coloré. C'est alors que Wassermann eut l'idée de superposer une seconde réaction à la première que nous venons de décrire : après avoir

laissé au mélange antigène syphilitique et sensibilisatrice syphilitique le temps nécessaire pour fixer le complément, il lui ajoute un second mélange : antigène globules de mouton et sensibilisatrice anti-mouton. Mélange incomplet, puisqu'il y manque le complément indispensable pour assurer l'hémolyse; mais mélange susceptible de se compléter, s'il rencontre, resté libre au sein du premier mélange, le complément qu'en l'absence de sensibilisatrice anti-syphilitique l'antigène syphilitique n'aurait pu fixer.

La réaction, dès lors, était complète, et deux cas pouvaient se présenter que l'expérimentateur est à même, en fin d'expérience, d'apprécier avec la plus grande facilité :

Dans un premier cas, le malade étant syphilitique, son sérum possède une sensibilisatrice anti-syphilitique, grâce à laquelle le complément se fixe sur l'antigène syphilitique, au cours du premier temps de l'expérience. Dans le second temps, la sensibilisatrice anti-globules ne trouvant plus de complément libre est sans action sur les globules qui restent intacts, l'hémolyse ne se produit pas, la réaction est *positive*.

Dans un second cas, le malade étant indemne de syphilis, son sérum ne possède aucune sensibilisatrice, par conséquent le complément reste inemployé dans le premier temps, et la sensibilisatrice antiglobules pourra, au cours du second temps de l'expérience, fixer le complément resté libre sur les globules qui se-

ront détruits, mettant en liberté leur hémoglobine dont la teinte rouge groseille se communique à tout le mélange, la réaction est *négative*.

Technique de la réaction. — Ce schéma général posé, envisageons ce que représente matériellement chacun des cinq éléments mis en jeu dans la réaction.

Antigène syphilitique. — Ainsi que nous l'avons déjà vu, l'antigène véritable aurait dû consister en une émulsion de tréponème. Devant l'impossibilité de réaliser une telle préparation, Wassermann fut conduit à choisir, comme s'en rapprochant le plus, l'extrait aqueux de foie d'enfant hérédo-syphilitique. Il opérait sur des macérations de purée d'organe dans de l'eau physiologique additionnée de 0 gr. 5 pour cent de phénol.

Porgès et Meier ayant démontré que les substances de l'extrait aqueux présentant un pouvoir antigénique se trouvaient être solubles dans l'alcool, conseillèrent l'emploi de l'extrait alcoolique. Le double avantage de la stabilité et de la conservation indéfinie de l'antigène alcoolique a fait totalement abandonner l'antigène aqueux primitif.

Nous indiquerons ici la technique classique de la préparation, réservant pour plus tard l'exposé et la critique des modifications proposées.

Le foie est d'abord soigneusement pulpé de façon à ne plus former qu'une bouillie liquide qu'on

étend sur des lames de verre ou mieux dans le fond de boîtes de Petri, en couche très mince. On dispose ces lames ou ces boîtes dans une cloche à vide où on les laisse jusqu'à dessiccation complète. Le résidu sec ainsi obtenu est pulvérisé au mortier de fer en poudre impalpable.

Cette poudre est pesée et mise à macérer, en flacon, dans l'alcool absolu, dans la proportion de 1 gramme de poudre pour 30 d'alcool. Le flacon bien bouché est porté à l'étuve à 37 degrés. On laisse digérer, pendant huit jours environ, en ayant soin d'agiter souvent. L'alcool prend peu à peu une teinte ambrée; au bout d'une semaine, on filtre et l'on conserve cet extrait alcoolique à la température du laboratoire .

Sérum du malade. — Le sérum du malade doit être recueilli par ponction veineuse aseptique au pli du coude. Nous ne nous attarderons pas à décrire cette petite opération, si vulgarisée maintenant par la pratique, devenue courante, des injections intraveineuses.

Rappelons seulement que le sang devra être recueilli dans un tube à essai assez large pour faciliter la coagulation et l'exsudation plus abondante du sérum, et qu'il est préférable de ne pas porter de suite le tube à la glacière, mais de le garder, au moins une heure, à la température de la chambre, un changement trop brusque de température empêchant souvent la rétraction complète du caillot.

Enfin, lorsque le Bordet-Wassermann ne doit pas être pratiqué sur place et que le sang doit subir un transport, il est indiqué d'attendre la formation du caillot, puis de décanter le sérum dans un tube plus petit que l'on fermera par un bouchon de caoutchouc; on évite ainsi le laquage du sang qui peut, dans une certaine mesure, troubler la réaction.

En tout cas, le sérum décanté doit être chauffé, une demi-heure, à 56 degrés, soit dans une étuve, soit dans un bain-marie réglé à cette température.

Complément. — Il est fourni par le sérum de cobaye employé frais, c'est-à-dire moins de douze heures après le sacrifice de l'animal. En effet, le pouvoir complémentaire est extrêmement instable et ne survit pas 24 heures *in vitro*. Toutefois, il est préférable d'attendre quelques heures avant d'employer le sérum dont le pouvoir paraît croître durant les premières heures.

Antigène globules. — Il n'est pas absolument nécessaire de se servir de globules de mouton. Toute autre espèce animale peut remplir le même but, puisque l'on possède une sensibilisatrice correspondante.

Quoiqu'il en soit, on opèrera ainsi la préparation de l'antigène globules :

Le sang de l'animal est prélevé aseptiquement dans un flacon de verre épais, bouché à l'émeri, et contenant des perles de verre; on agite vivement pendant dix minutes, pour défibriner : le plasma se prend en

masse autour des perles de verre, on décante le sérum et les globules, on centrifuge le tout. Les globules se déposent au fond du tube. On se débarrasse du sérum qu'on remplace par de l'eau physiologique, on centrifuge à nouveau, et on renouvelle l'opération jusqu'à ce que le liquide surnageant soit absolument clair.

Sensibilisatrice anti-globules. — Pour l'obtenir, il est nécessaire de sensibiliser un lapin vis-à-vis de l'espèce globulaire dont on veut se servir. Les animaux sont injectés, tous les cinq ou dix jours, avec des quantités croissantes de globules rouges, soit sous la peau (de 2 à 5 cm3), soit dans les veines (de 0,5 à 1 cm3). On pratique quatre ou cinq injections. Huit jours après la dernière injection, l'animal est sacrifié, et l'on recueille son sérum qui contient à la fois sensibilisatrice et complément. On se débarrasse de ce dernier par chauffage d'une demi-heure à 56 degrés.

*
* *

Un certain nombre des éléments que nous venons de définir nécessitent un *dosage rigoureux*, pour que la réaction possède toute sa valeur.

Tout d'abord, l'anti-globules et le complément qui peuvent se doser simultanément.

Une série de tubes à hémolyse étant disposée sur un porte-tubes, on prépare :

1° une dilution de sérum de cobaye frais, dilué

moitié d'eau physiologique à 9 grammes de chlorure de sodium pour 1.000, dont on distribue 0 cm, 1 dans chaque tube.

2° une dilution du sérum anti-globules préalablement chauffé à 56 degrés pendant une demi-heure. Cette dilution est d'abord effectuée au cinquième, soit 1 de sérum pour 4 d'eau physiologique, et l'on en introduit 0 cm, 1 dans le premier tube; on effectue ensuite avec cette solution mère au cinquième une solution au 1/10 pour le second tube et ainsi de suite jusqu'au 1/100.

3° une dilution de globules de l'animal correspondant à la sensibilisatrice, globules soigneusement lavés, puis dilués à 5 pour 100 d'eau physiologique.

On a ainsi réalisé une série de groupes hémolytiques où l'élément variable, en quantité décroissante, est la sensibilisatrice anti-globules, tout restant égal d'ailleurs. Chaque système hémolytique est dilué dans la quantité d'eau physiologique suffisante pour arriver à une quantité totale de 2 cm. de liquide.

On porte à 37°, pendant une demi-heure; le dernier tube dans lequel l'hémolyse est complète donne le chiffre optimum du pouvoir hémolytique.

La quantité de sérum de lapin, obtenu après sacrifice de l'animal, suffit pour un nombre très grand de réactions, et le sérum doit être conservé à la glacière; son dosage se fait une fois pour toutes, le titre ne variant pas tant que le sérum reste aseptique, con-

dition qui permet la tyndallisation constituée par l chauffage à 56°.

Titrage du complément. — Celle-ci, par contre doit se pratiquer pour chaque série de réactions. O opère comme suit :

Des groupes hémolytiques analogues à ceux dé crits plus haut, seront constitués, mais dans lesquel les doses de sérum hémolytique restent fixes, on fer varier le complément,

Pratiquement, trois tubes suffisent :

Tube I.— 0,05 de complément au 1/2
Tube II.— 0,1 » » » »
Tube III.— 0,15 » » » »

Très généralement, c'est le tube II qui donn l'hémolyse optimum en une demi-heure.

Titrage de l'antigène. — Deux ordres de titra ge sont ici nécessaires. Le premier s'adresse au pou voir *antihémolytique* de l'antigène et se vérifie comm suit :

A une série de groupes hémolytiques on ajout 0 cm 1 de dilution d'antigène de titre décroissant d 1/5 à 1/20 par exemple. Le dernier tube, où l'hémo lyse complète se produit en une demi-heure, indiqu le titre auquel l'antigène doit être essayé au point d vue de sa qualité *antigénique*. Celle-ci ne peut se v rifier qu'à la lueur de la clinique d'abord, et, ensuite par comparaison avec d'autres antigènes éprouvés.

Cette vérification devra toujours être très soigneusement opérée, car c'est la valeur antigénique de l'antigène qui est la clef de voûte de la réaction.

La technique comprend deux temps bien distincts:

Temps I. — De fixation ou de non fixation du complément. — Le nombre des tubes employés pour chaque réaction varie suivant que l'on emploie un ou plusieurs antigènes. Supposons, pour simplifier, qu'un seul antigène soit mis en expérience, nous emploierons alors trois tubes :

	Tube 1	Tube 2	Tube 3
Antigène	0,1	0,2	
Complément	0,1	0,1	0,1
Sérum du malade.	0,2	0,2	0,2
Eau physiologique.	1,4	1,3	1,5

Dans le tube 1 nous aurons mis 0,1, et dans le tube 2, 0,2 d'antigène. A la rigueur, on peut même se contenter du tube 1. Quant au tube 3, il sert de témoin et permet de vérifier qu'en l'absence d'antigène l'hémolyse n'est pas troublée par une propriété antihémolytique naturelle du sérum du malade.

En cas de positivité de la réaction, après une heure à 37°, le complément sera fixé dans le tube 1 et, à plus forte raison, dans le tube 2, sur l'antigène, grâce à la sensibilisatrice du sérum du malade; en l'absence de syphilis, au contraire, il n'y a pas de sensibilisa-

trice, le complément reste libre, la réaction est négati ve.

Mais cette positivité ou cette négativité, rien n peut la déceler au sein de ce mélange limpide.

Temps II. — De vérification. — Ce temps va nous permettre de vérifier l'absence ou la liberté du complément.

Dans tous les tubes nous ajouterons :

0,1 de sérum antiglobules
0,1 de dilution de globules.

Dans le tube III, où certainement le complément est resté libre, l'hémolyse se produit en une demi-heure à 37°.

Dans les deux autres tubes :

1° Réaction positive : pas d'hémolyse, puisque le complément est fixé.

2° Réaction négative : hémolyse, comme dans le tube III, puisque le complément a été inemployé dans le temps I.

*
* *

Telle est la réaction de Bordet-Wassermann dans toute sa pureté classique. Depuis son apparition, un très grand nombre de simplifications et de modifications ont été proposées avec plus ou moins de bonheur

Mais en tout cas, et en dehors des vérifications cliniques, la plupart de ces modifications ont eu pour évident résultat de battre en brèche la théorie initiale.

Nous voulons parler surtout des modifications portant sur la préparation de l'antigène, nous y reviendrons plus loin, et nous ne parlerons ici que des simplifications de technique.

Nous avons dit qu'elles sont très nombreuses et d'un intérêt inégal, presque toutes, en tendant à supprimer un ou plusieurs éléments de la réaction classique pour utiliser les propriétés naturelles, complémentaire et hémolytique du sérum humain, mais elles ont le grand tort d'introduire, dans cette réaction si imprécise déjà dans son essence, un plus grand nombre encore d'imprécisions tenant à l'extrême variabilité individuelle des pouvoirs complémentaire et hémolytique naturels.

Citons, sans insister, les procédés simplifiés de Bauer, Hecht, Foix, Tschernogubow, Joltrain.

Tous procèdent des mêmes principes : supprimer le complément du cobaye, ou l'hémolysine du lapin, ou les deux à la fois.

A signaler cependant le procédé de Noguchi qui, tout en maintenant la technique classique, la modifie dans sa pratique, en préférant des papiers filtres imbibés d'antigène et de sensibilisatrice hémolytique et titrés par surfaces déterminées.

Quoiqu'il en soit, après des années de discussion,

c'est encore à la technique classique de Bordet-Wassermann que les auteurs sont unanimes à accorder le plus de confiance; seule la question de l'antigène, dont nous allons nous occuper, soulève encore de nombreuses controverses.

CHAPITRE II

Valeur de la Réaction

Valeur théorique. — Tant que l'on a cru pouvoir faire rentrer la réaction de Wassermann dans le cadre des phénomènes étudiés par Bordet et Gengou, tant que l'on s'est cru en droit de la considérer comme un cas particulier du mécanisme général de l'immunité, la valeur théorique de la réaction de Wassermann ne pouvait être mise en doute, cette valeur était *absolue* — absolue comme la spécificité des sérums agglutinants et immunisants.

Mais lorsque, peu à peu, l'on vit que le prétendu antigène spécifique, constitué par l'extrait alcoolique de foie hérédosyphilitique, pouvait être remplacé par une foule d'autres extraits d'abord et ensuite même par des substances chimiques définies, la spécifici

té théorique de la réaction reçut un coup dont elle n'a pas pu se relever.

Entrons dans les détails de cette œuvre destructive. La substitution à l'antigène aqueux primitif d'un extrait alcoolique était déjà une indication que les substances antigéniques, étant solubles dans l'alcool, devaient relever de l'ordre des lipoïdes et des acides gras tels que lécithine, cholestérine, acides oléique, palmitique, stéarique et leurs sels.

Des antigènes furent alors proposés, constitués par des extraits alcooliques de cœur de cobaye (Landsteiner), cœur ou foie humain normal (Levaditi et Marie), cœur de bœuf (Erlanden), qui donnèrent des résultats parfaitement superposables à ceux que l'on pouvait obtenir avec l'antigène primitif.

Roger et Weil, Levaditi et Yamanouchi, Desmoulières, allèrent plus loin, et montrèrent que des solutions, parfaitement artificielles, si l'on peut dire, étaient capables de provoquer la fixation du complément. Ils étudièrent des mélanges de glycocholate de soude et de taurocholate, d'oléate de soude et de lécithine, de cholestérine et de lécithine, etc.

On était loin du phénomène biologique proposé en explication par Wassermann, et l'on dut reconnaître qu'on se trouvait en présence d'une réaction chimique de lipoïde colloïdal à lipoïde colloïdal dans l'intimité de laquelle nul n'a pu pénétrer, mais dont le résultat est de créer, au sein du mélange, un état chimique tel

que les globules rouges, introduits dans ce milieu, sont dans un cas détruits et dans l'autre conservés.

En même temps, comme contre-épreuve, Levaditi et Marie démontraient que les prétendus anticorps syphilitiques, spécifiques, ne possédaient aucun pouvoir immunisant.

Une explication satisfaisante de ce phénomène n'a pas encore été donnée. Tout ce que l'on peut dire, c'est que, *théoriquement,* la réaction de Bordet-Wassermann n'est pas une réaction *spécifique.*

Le sérum des syphilitiques ne possède pas de substances particulières que l'infection tréponémique y aurait fait naître; ou, du moins, ce ne sont pas ces substances qui entrent en jeu pour déclancher le phénomène mis en lumière par Bordet-Wassermann.

Il ne semble pas y avoir, toujours par rapport à la réaction, différence de *qualité* entre le sérum syphilitique et le sérum normal ; il n'y aurait que différence de *quantité,* c'est-à-dire que, mis en présence d'un certain complexe lipoïdique formé par les apports respectifs de l'antigène et du complément, le sérum du syphilitique fournit à ce complexe un certain apport de même nature dont l'addition, ou la combinaison, ou le signe électrique, a pour résultat de modifier le complexe de telle sorte que le système hémolytique qu'on y ajoute ensuite se trouve incomplet et ne peut réaliser l'hémolyse.

Valeur pratique de la réaction. — Si l'on s'en tenait aux considérations qui précèdent, il semble que l'on devrait décidément dénier à la réaction de Bordet-Wassermann toute valeur pratique, puisqu'il paraît bien démontré, à l'heure actuelle, que les conditions qui la régissent n'ont avec la syphilis aucun rapport de spécificité.

Mais, malgré tout, il n'en reste pas moins que, cliniquement, la réaction conserve une grande valeur. D'ailleurs, le fait que son mécanisme ne rentre pas dans la loi générale de l'immunité ne signifierait pas pour cela qu'on doive lui refuser tout crédit.

Parce que ce ne sont pas les anticorps syphilitiques qui réalisent le phénomène, cela n'ôte rien à sa réalité, ni à sa valeur. Est-ce la rupture de l'équilibre des lipoïdes du sérum qui empêche le complément d'agir ? Qu'importe, si c'est la syphilis, et uniquement la syphilis, qui provoque cette rupture d'équilibre.

Au point de vue pratique, ce qui importe donc de savoir, en définition, c'est si la réaction de Bordet-Wassermann possède ou non une spécificité clinique.

En d'autres termes, le Bordet-Wassermann, quelqu'en soit le mécanisme, est-il positif, toutes les fois qu'il y a syphilis, et négatif, toutes les fois qu'il n'y a pas syphilis ?

Cela seul compte, en effet; car, pour une réaction dont l'intérêt pratique est si grand, c'est, en dernière

analyse, le criterium de l'expérience qui doit prononcer.

Pour étudier cette si importante question, nous ne saurions mieux faire que d'analyser le tout récent article que P. Ravaut a consacré à la réaction de Bordet-Wassermann, et qui est une magistrale mise au point du problème.

Il faut d'abord, avant de tabler sur les résultats, se rendre parfaitement compte de la valeur de ces résultats. Nous avons vu quel rôle primordial jouait l'antigène dans la réaction; mais, il est un autre point sur lequel nous n'avons pas insisté et qui ressort, d'ailleurs, de la complexité même de la réaction : c'est que tant vaut l'opérateur, tant vaut le résultat. Voici en quels termes P. Ravaut juge cette question :

« Il en résulte (de la complexité de la réaction) qu'en présence de résultats discordants, soit entre les faits cliniques et la réaction, soit entre plusieurs réactions faites pour le même sérum, on invoque aussitôt l'erreur de technique, l'emploi d'un mauvais procédé, chaque laboratoire s'attribuant le monopole de la perfection. Il est naturel qu'un expérimentateur ne doute jamais du résultat qu'il donne et attribue l'erreur au voisin, lorsqu'il se trouve en contradiction avec lui. Or, ces faits sont assez fréquents pour qu'un médecin, qui fait analyser le même sérum dans plusieurs laboratoires, obtienne souvent des résultats différents, ce qui devrait le faire douter de la valeur absolue de la réac-

tion. A laquelle devra-t-il faire confiance, si les réponses ne concordent pas ? »

Ces faits sont graves, beaucoup plus graves en raison de leurs conséquences pratiques, que toutes les discussions sur la valeur théorique de la réaction. Quel crédit, en effet, pouvoir accorder à une réaction dont nous avons vu l'absence complète de spécificité théorique, si par surcroît, sa valeur pratique est telle que, des laboratoires parfaitement honorables et d'une compétence reconnue, accusent de pareils désaccords suivant la technique et l'antigène employés.

« Enfin, poursuit notre auteur, il serait nécessaire de déterminer avec précision, pour une même technique, les limites dans lesquelles le degré de l'hémolyse permet de déduire le sens de la réaction. Entre l'hémolyse totale et l'absence d'hémolyse se trouvent tous les échelons, et chaque laboratoire s'est créé ses limites personnelles. »

C'est en effet un aspect de la question que nous avons volontairement laissé dans l'ombre jusqu'ici, afin de ne pas surcharger notre exposé.

Entre l'eau de roche du tube positif, nullement hémolysé, et le rouge franc du tube négatif entièrement hémolysé, il existe toute une gamme de teintes traduisant des hémolyses plus ou moins accentuées. Où commence le négatif, où finit le positif ? On conçoit qu'il y ait place pour toutes les variations individuelles

dans l'interprétation de tels résultats, malheureusement très fréquents.

Plusieurs auteurs se sont attachés à trouver des teintes intermédiaires fixes, capables de servir d'étalon en cas de doute. Parmi les échelles proposées, celle de Vernes, qui mesure neuf degrés d'hémolyse, est certainement la plus commode et la plus complète. Cet auteur exprime le degré d'hémolyse par des chiffres précédés de la lettre H :

H^0 exprime l'absence totale d'hémolyse,
H^8 exprime l'hémolyse totale.

Les chiffres intermédiaires indiquent un degré croissant d'hémolyse.

Que doit-on penser de ces résultats intermédiaires ? Si la réaction avait un réel caractère de spécificité, il serait tout naturel de considérer que les degrés, plus ou moins accentués de l'hémolyse, correspondent à une richesse plus ou moins grande de sérum en anticorps, à une fixation plus ou moins intime du complément. Même avec la théorie lipoïdique de la réaction, cette hypothèse reste valable, car, à une hémolyse plus ou moins intense, peut également correspondre une richesse plus ou moins grande du sérum en lipoïdes antihémolytiques.

A la vérité, le nœud du problème est toujours le même : c'est de l'antigène que tout dépend. S'agit-il d'un antigène fortement antigénique, c'est-à-dire ri-

che en lipoïdes fixateurs, celui-ci n'aura pas besoin de trouver dans le sérum une très grande quantité de lipoïdes correspondants pour produire une immobilisation complète du complément, et le nombre de résultats intermédiaires se trouvera fortement diminué.

S'agit-il, au contraire, d'un antigène relativement peu antigénique, il sera nécessaire que le sérum soit très riche en lipoïdes, pour que se produise la fixation, d'où un plus grand nombre de résultats douteux.

Il semblerait donc que l'on dusse avoir tout intérêt à n'employer que des antigènes extrêmement antigéniques, tel l'antigène de Desmoulières par exemple. Mais alors, on se trouve en présence d'un nouvel écueil: en effet, si un tel antigène donne plus de résultats positifs chez les syphilitiques, il en donne également avec une certaine fréquence chez les non syphilitiques, ce qui est un excès plus regrettable, certes, que les inconvénients d'un antigène trop faible.

Quoiqu'il en soit, puisqu'en dernière analyse, c'est la pratique qui doit prononcer, il nous faut maintenant examiner les statistiques fournies par les auteurs, d'abord chez les syphilitiques avérés, et ensuite, sujet qui fera l'objet de notre dernier chapitre, chez les non syphilitiques.

*
* *

RÉACTION DE BORDET-WASSERMANN CHEZ LES

SYPHILITIQUES. — Tout d'abord, ainsi qu'il est naturel dans une maladie qui, de locale, tend peu à peu à devenir générale, le Bordet-Wassermann n'apparaît positif que vers le quinzième jour du chancre; encore ne se montre-t-il pas d'emblée franchement positif. C'est un fait constant que, si l'on pratique des réactions en série, chez un malade examiné dès le début de son affection, on peut suivre pas à pas la progression régulière vers le positif. Bordet-Wassermann négatif au 10e jour, douteux au 15e, positif franc au 20e, par exemple.

La syphilis secondaire floride, roséole, plaques muqueuses, etc. atteint un pourcentage, variable suivant les auteurs, allant de 70 à 95 %.

La syphilis tertiaire donne de 80 à 90 % de résultats positifs.

La syphilis viscérale, et plus particulièrement, la syphilis de l'aorte, marque le Bordet-Wassermann de empreinte dans plus de 80 % des cas.

Dans la syphilis nerveuse et la parasyphilis (paralysie générale et tabes), la réaction pratiquée, tant dans le sérum que dans le liquide céphalo-rachidien, donne de 60 à 95 o/o de résultats positifs dans le sérum, et jusqu'à 100 % dans le liquide céphalo-rachidien. A ce propos, signalons la coexistence très fréquente, révélée depuis longtemps par Ravaut, d'un Bordet-Wassermann négatif dans le sang et positif dans le liquide.

Dans la syphilis latente, c'est-à-dire chez des malades ayant eu la syphilis autrefois, mais chez lesquels

tout signe clinique a depuis longtemps disparu, la réaction se montre positive de 55 à 85 fois pour cent.

Enfin, dans la syphilis héréditaire, la réaction se montre positive avec une fréquence décroissante, à mesure que le malade, et par conséquent la maladie, vieillit.

De l'énoncé de ces chiffres, établis d'après une moyenne des nombreuses statistiques publiées, un double enseignement se dégage :

1° La réaction se montre positive avec une *très grande fréquence,* dans la syphilis avérée;

2° La réaction ne se montre *pas toujours* positive, dans la syphilis.

D'où il ressort que la réaction de Bordet-Wassermann, pas plus cliniquement que théoriquement, ne peut être considérée comme spécifique de la syphilis.

Les théories émises sur sa nature permettent-elles d'expliquer ces défaillances ? Non, si nous nous en tenon à la théorie classique; mais, si nous nous reportons à l'explication chimique, nous pouvons parfaitement concevoir que, dans la multitude des sérums syphilitiques, il puisse s'en trouver un certain nombre dont la teneur en lipoïdes, alors que celle de l'antigène reste fixe, soit telle qu'elle ne puisse reproduire le système d'équilibre capable de permettre l'hémolyse.

Louste et Montlaur ont montré que l'addition de quantité infinitésimale de lécithine, cholestérine ou acide gras à des sérums animaux permettait de produi-

re à volonté toute la gamme de l'échelle de Vernes; de plus, fait extrêmement intéressant, ces auteurs sont parvenus à déterminer qu'il existait une concentration donnée pour laquelle l'hémolyse était empêchée, mais qu'en deçà et *au delà*, c'est-à-dire avec des quantités inférieures ou *supérieures* de lipoïdes, l'hémolyse pouvait à nouveau se produire.

Ainsi donc, chez un syphilitique dont le sérum aurait réagi exagérément à l'infection en fabriquant un excès de lipoïdes, il n'est nullement invraisemblable que l'on trouve un Bordet-Wassermann négatif, dont la signification serait alors toute autre, puisqu'il serait l'expression d'un maximum d'imprégnation spécifique !

CHAPITRE III

La Réaction de Bordet-Wassermann chez les non Syphilitiques

Nous venons de voir que, la réaction de Bordet-Wassermann demeurant relativement constante dans le sérum ou le liquide céphalo-rachidien, des malades cliniquement reconnus pour syphilitiques, ne laissaient pas cependant de présenter un certain nombre de défaillances variant avec l'âge et la variété de l'infection tréponémique.

Cette grave atteinte à la spécificité de la réaction va-t-elle se trouver confirmée par une circonstance symétrique dans les résultats fournis par l'examen du sérum des non syphilitiques ?

Et d'abord, que doit-on entendre par non-syphilitique ? Cette question, ainsi présentée, peut paraître bizarre, mais elle trouve sa justification dans ce fait

que les partisans acharnés de la spécificité de la réaction, chaque fois que la réaction est en défaut, c'est-à-dire positive chez un malade en apparence parfaitement indemne, trouvent à ce malade des stigmates plus ou moins évidents, d'une infection très lointaine, héréditaire le plus souvent. Cette syphilophobie, ou plutôt cette syphilophilie, est parfois poussée à l'extrême, de même que la méfiance est outrée à l'égard de l'opérateur qui trouve la réaction négative chez des syphilitiques avérés.

Nous entendrons donc par non syphilitiques, les malades chez lesquels l'examen le plus minutieux, mais aussi le plus impartial, n'a permis de découvrir aucun stigmate de syphilis ancienne ou récente, héréditaire ou acquise.

Or, la vérité oblige à dire que, chez de tels malades, la réaction de Bordet-Wassermann peut, dans un assez grand nombre de cas, se montrer positive.

La *lèpre* a, dès longtemps, été signalée comme capable d'imprimer au sérum un pouvoir fixateur intense vis-à-vis de presque tous les antigènes.

De même, toutes *les spirilloses* et *tripanosomiases ;* le *paludisme* surtout, et cela avec une telle fréquence que l'on a été jusqu'à proposer le Wassermann comme moyen de diagnostic des formes frustes.

La *scarlatine,* dans la période de la convalescence, la *pneumonie,* peuvent, elles aussi, marquer leur empreinte sur la réaction.

Enfin, le sérum des malades ayant subi la *narcose chloroformique*, peut passagèrement donner une réaction positive.

Ces faits étaient connus depuis longtemps, mais on y attachait, avec raison, assez peu d'importance, tant les symptômes de ces diverses affections se différencient facilement d'avec la syphilis ; mais, plus récemment, certains auteurs, et particulièrement P. Ravaut, dans l'article déjà cité, signalait toute une série de faits nouveaux dont certains ne laissent pas d'être assez troublants, car il s'agit d'affections pouvant en imposer pour des manifestations syphilitiques.

Nous avons surtout en vue les *tuberculides cutanées*, dont le diagnostic nécessite parfois des connaissances dermatologiques assez étendues, et dont un praticien, peu versé en la matière, sera très souvent tenté de faire trancher le diagnostic par le laboratoire.

Dans son article, P. Ravaut cite un certain nombre de cas personnels et rappelle ceux de MM. Tzanck et Pelbois, J. Schaumann, de tuberculides diverses chez des malades parfaitement indemnes de syphilis et présentant une réaction franchement positive.

Viennent ensuite d'autres faits où, chez des malades sains ou porteurs d'affections diverses ne présentant rien de commun avec la syphilis, différentes *perturbations chimiques* des humeurs suffirent à faire

apparaître passagèrement une réaction plus ou moins positive.

Tels les malades, ayant reçu dans un but thérapeutique, des injections de leur propre sang, tels surtout les malades porteurs d'affections cutanées banales et chez lesquels le sérum, négatif d'abord, devient positif, après un traitement d'intensité variable par le *néosalvarsan*.

Ce fait n'est pas sans importance pratique. Il y a quelques années, Milian a décrit, sous le nom de réactivation biologique de la réaction, le phénomène suivant : chez un malade en état de syphilis latente, avec Bordet-Wassermann négatif, si l'on pratique deux ou trois injections de néosalvarsan de 20, 30, 45 centigrammes, et que l'on pratique ensuite, dans les 5 à 10 jours qui suivent, une réaction de Bordet-Wassermann, celle-ci se montre réactivée, c'est-à-dire redevient franchement ou partiellement positive.

Cette réactivation, retrouvée par de nombreux expérimentateurs, était, à juste titre, considérée comme un moyen précieux de diagnostic. Les faits signalés par Ravaut sont-ils de nature à anéantir la valeur de la réactivation ? Nous ne le croyons pas plus que l'auteur lui-même.

Tout d'abord, c'est seulement chez 35 o/o des malades indemnes de syphilis que le traitement arsenical a pu faire apparaître la réaction ; ensuite, ce n'est

qu'avec des doses de médicaments incomparablement plus fortes que ce résultat a pu être obtenu.

P. Ravaut signale encore un cas de *pityriasis rosé de Gibert* marquant sur le Bordet-Wassermann ; et il rapporte l'observation d'un malade, atteint d'une infection *fuso-spirillaire*, chez lequel, au début, sur quatre Bordet-Wassermann pratiqués dans quatre laboratoires différents, trois furent positifs, mais qui, par la suite, examiné six fois encore, montra cinq réactions négatives et une seule positive atténuée avec l'antigène Desmoulières toujours beaucoup plus sensible.

Que penser de toutes ces anomalies de la réaction ? Nous croyons, avec P. Ravaut, qu'il n'y a pas lieu de leur attribuer une importance exagérée ; car, ce qui les caractérise toutes, c'est leur *instabilité*. Alors que dans la syphilis la réaction se montre positive avec une stabilité remarquable, par contre, dans toutes les affections, ou à la suite de toutes les perturbations humorales que nous venons de passer en revue, les modifications infirmées au sérum disparaissent presque aussi rapidement que l'infection qui les a fait naître.

C'est ce qu'ont vérifié les recherches de MM. Nicolas et Gaté qui ont montré que, alors que la réaction était capable de changer de sens dans 28 o/o des cas chez les non-syphilitiques, elle gardait sa stabilité chez 96 syphilitiques sur 100.

Pour le liquide céphalo-rachidien, des phénomènes du même ordre ont été signalés :

1° Des réactions positives chez des malades atteints d'affections du névraxe étrangères à la syphilis, mais provoquant une très forte albuminose du liquide.

2° Provocation de réaction positive dans le liquide par injection de quelques centimètres cubes d'eau distillée.

*
* *

Que conclure de tout ceci ? Parti de la conception classique du Bordet-Wassermann, d'après laquelle la spécificité, et partant la valeur absolue de la réaction ne pouvait être mise en doute, allons-nous arriver, au terme de notre travail, à des conclusions diamétralement opposées et déniant à la réaction toute spécificité, lui refuser par là même toute valeur pratique ?

Nous croyons qu'en présence de ce problème, comme devant tout autre phénomène biologique, nous avons le devoir de nous en tenir à la solution moyenne.

La réaction de Bordet-Wassermann, malgré toutes ses imperfections, a fait et fait tous les jours ses preuves, mais ses détracteurs lui ont certes fait moins de mal que ses panégyristes outranciers. Les premiers, en montrant ses faiblesses, n'ont jamais nié ses qualités, tandis que les partisans trop convaincus, en fermant volontairement les yeux sur ses défaillances, en érigeant, au-dessus de l'expérience clinique, la réponse d'un laboratoire parfois quelconque, toujours faillible,

ont provoqué des attaques parfois cruelles contre le « Bordet-Wassermann équation. »

In medio stat veritas. Tout en faisant appel au laboratoire dans les cas douteux ou pour confirmer un diagnostic déjà fait, mais qu'on veut confirmer, tout en se guidant sur la réaction pour la conduite du traitement, on se gardera cependant d'infirmer à la légère un diagnostic solidement motivé, parce que la réaction l'aurait contredit, ou à condamner un malade au traitement perpétuel, parce que son Bordet-Wassermann se montre irréductible. En un mot, on ne sera pas tenté d'accorder à la réaction de Bordet-Wassermann « une généralité comparable à celle des vérités mathématiques » ; on ne perdra pas de vue les « incertitudes qu'elle laisse subsister, les exceptions qu'elle comporte » ; on aura soin de ne la « traiter que comme un outil dont on doit toujours vérifier la solidité avant de s'en servir. »

CONCLUSIONS

I. Il paraît à peu près démontré, à l'heure actuelle, que la théorie de l'immunité ne peut plus être invoquée pour expliquer le mécanisme de la réaction de Bordet-Wassermann.

II. Ce mécanisme est vraisemblablement régi par les modifications chimiques résultant du contact des lipoïdes des sérums examinés avec les lipoïdes des divers autres constituants de la réaction, et, en particulier, de l'antigène.

III. Il ne saurait donc plus être question d'une réaction spécifique due à la formation d'anticorps, mais bien de l'étude encore empirique des modifications chimiques du sérum infecté.

IV. C'est à la lumière de cette conception nouvelle de la réaction de Bordet-Wassermann qu'il faudra désormais chercher l'explication de ses nombreuses défaillances.

V. Ces défaillances sont de deux sortes : dans une première catégorie de faits se classent tous les cas où la réaction se montre négative, alors que la clinique démontre à l'évidence que le malade a la syphilis.

VI. Dans l'autre catégorie se classent les cas, chaque jour plus nombreux, où la réaction est positive en dehors de tout symptôme de syphilis récente ou ancienne, héréditaire ou acquise.

VII. Malgré toutes ces défaillances, la réaction de Bordet-Wassermann a cependant rendu et est encore susceptible de rendre de grands services, car on peut dire que, dans l'immense majorité des cas, elle conserve toute sa valeur comme guide pour le diagnostic, le pronostic et même la conduite du traitement.

VIII. Il sera cependant nécessaire, chaque fois que l'on croira devoir faire appel à son secours, de se souvenir que sa valeur n'est pas absolue, mais relative, et que jamais la clinique et l'observation ne doivent céder le pas au laboratoire.

BIBLIOGRAPHIE

AMBARD. — Rôle des lipoïdes dans les phénomènes de l'hémolyse. *Sem. Méd.*, 1918, n° 30.

ARMAND DELILLE. — Le mécanisme de l'immunité anticorps antigènes et déviation du complément. *Monogr. clin. Masson*, Paris.

ARTHUS. — *Eléments de chimie physiologique*, p. 136.

BAR (P.) et DAUNAY (R.). — Valeur de la réaction de Bordet-Wassermann, au point de vue du diagnostic de la syphilis latente chez le nouveau-né. *Soc. biol.*, 1908, n° 22.

BAUER et MEIER. — Sur la technique et la signification clinique de la méthode de Wassermann. *Wien. Klin. Woch.*, 1908.

BEAUSSART (Pierre). — Le séro-diagnostic de la syphilis, son application à la Neurologie et à la Psychiatrie. *Thèse de Paris*, 1909.

BERGMANN. — Démonstration der Wassermann. *Neisser. Mün. méd. Woch.*, 1909, n° 1.

BLANCK et FRIEDMANN. — Changement dans les extraits alcooliques du foie employés par le Wassermann. *Zeitsch. f. Imm.*, 16 décembre 1909.

BLANCK et FRIEDMANN. — De l'utilité de la réaction de Wassermann pour les indications du traitement antisyphilitique. *Berl. Klin. Woch.*, avril 1908.

BOAS (H.) (Copenhague). — De la valeur de la réaction de Wassermann pour le traitement de la syphilis. *Berl. Klin. Woch.*, 1909, p. 588.

BOAS et HAUGHE. — Déviation du complément dans la scarlatine. *Berl. Klin. Woch.*, 1908.

BORDET. — Les sérums hémolytiques. *Ann. Inst. Past.*, 1900, n° 5.

BORDET. — Sur le mode d'action des sérums cytolitiques et sur l'unité de l'alexine dans un même sérum. *Ann. Inst. Past.*, 1901, n° 5.

BORDET. — Les propriétés des anti-sensibilisatrices et théories chimiques de l'immunité. *Ann. Inst. Past.*, 1904, n° 10.

BORDET. — La fixation de l'alexine et sa signification pour l'immunité. *Zeitsch. f. Imm.*, 1909, Referate I.

BORDET et GENGOU. — *Ann. Inst. Past.*, 1901-1902.

BROWNING, CRUICHSKAAKET J. M. RENZIE. — The biological syphilis reaction, its significance and method of application. *The Lancet*, 1909, I, 1.521.

BROWNING, CRUCHSKAAKET J. M. RENZIE. — On the complement, containing serum as a variable factor in the Wassermann reaction. *Zeitsch. f. Imm.*, 1909, II, 459.

BRUCK et STERN. — Réaction de Wassermann dans la syphilis. *Deus. med. Woch.*, mars 1908.

BRUCKNER et GALASESCO. — La réaction de Hecht simplification de la séro-réaction de Wassermann. *C. R. Soc. de Biol.*, 1909, p. 988.

BUTLER. — Serum diagnosis of syphilis. *Journ. of. Amer. med. Ass.*, septembre 1907.

CALMETTE (Professeur). — Méthode de Noguchi pour le séro-diagnostic de la syphilis. *Presse médicale*, 1909.

CLARCK (Laurence T.). — Sur la réaction de Wassermann. *Journ., of. inf. dis.*, mai 1910.

EHORTER-DEFFRENNES (L.). — La réaction de Wasser-

mann et la conduite du traitement antisyphilitique. *Thèse de Paris*, 1917.

EHLERS BOURRET. — Réaction de Wassermann dans la lèpre. *Bull. soc. path. exot.*, 10 novembre 1909.

EISENBERG et NITSCH. — Réaction de Wassermann avec un antigène artificiel. *Zeitsch. f. Imm. I. Orig.*, août 1909.

ELIAS NEUBAUER, PORGES et SALMON. — Considérations théoriques sur la séro-réaction de la syphilis. *Wein. Klin. Woch.*, 1908.

FOURNIER. — Traité de la syphilis.

FOX (H.). — The principles and thecnique of the Wassermann. Réaction and its modifications. *N.-Y. med. Rec.*, 1909.

GASTON et GIRAULD. — Fréquence du tréponème hépatique dans la macération fœtale et syphilis congénitale. *Bull. soc. dermak.*, février 1908.

GAUCHER (Er.) et ALBRAMI. — Séro-diagnostic de la lèpre. *Soc. méd. hôp.*, novembre 1908.

GOUGEROT. — La syphilis en clientèle, 1914.

HALLION. — Notions générales sur les anticorps. *Presse méd.*, 1906, n° 78.

HALLION. — Spécifité des anticorps, sensibilisatrice et alexine, *Presse méd.*, 1906, n° 82.

HALLION. — Les anticorps, la déviation du complément. *Presse méd.*, 1908, n° 34.

HUDELO (L.). — La diversité actuelle du traitement de la syphilis, *Paris médical*, mai 1917.

JOLTRAIN. — Nouvelles méthodes de séro-diagnostic, 1916.

KOPP. — Sur l'importance pratique du séro-diagnostic de la syphilis. *Munch. med. Woch.*, 1909.

KORSCHUN et LEIBFRIED. — De la fixation du complément dans la fièvre récurrente. *Journ. de méd. de Kharkoff*, 1909, p. 360.

KRONER. — Valeur du séro-diagnostic de Wassermann en médecine interne et en neurologie. *Berl. Klin. Woch.*, 27 janvier 1908.

LAFONT (F.). — Laboratoire et clinique. Rôles respectifs et rapports dans le diagnostic des maladies. *Th. de Lyon*, 1916.

LECLERC DU SABLON. — Les Incertitudes de la Biologie, 1 volume. *Flammarion*, Paris.

LEDERMANN (Berlin). — De la valeur pratique du séro-diagnostic dans la syphilis. *Deut. med. Woch.*, 1908.

LEREDDE. — La réaction de Wassermann.

LEREDDE et RUBINSTEIN. — Les erreurs de technique dans la réaction de Wassermann. *Presse méd.*, 14 février 1918.

LEVADITI. — Question de la syphilis au XIV[e] Congrès intertional d'hygiène et de dermographie de Berlin, 23-29 septembre 1907. *Presse méd.*, 1907, n° 90.

LEVADITI et ROCHE. — La syphilis. Paris, Masson, 1909.

LEVADITI et YAMANOUCHI. — Recherches sur l'incubation dans la syphilis. *Soc. biol.*, 1908.

LEVADITI et YAMANOUCHI. — Séro-diagnostic de la syphilis. *Soc. biol.*, 21 décembre 1907.

MARIE (A.) de Villejuif. — Contrôle de Wassermann dans les accidents parasyphilitiques. *Soc. de méd. de Paris*, 25 avril 1908.

MASLAVOWETZ et LIEBERMANN (Inst. méd. exper. Saint-Pétersbourg). — Réaction de Wassermann, théorie, technique, valeur diagnostique. *Centralbl. f. Bakter*, juillet 1908.

MEIER (G.) Inst. mal. infec. (Berlin). — De la technique et de la valeur clinique de la réaction de Wassermann dans la syphilis. *Berl. Klin. Woch.*, 23 décembre 1907.

NICOLAS et GATE. — *Annales de dermatologie*, avril 1914.

P. RAVAUT. — Que peut-on demander à la réaction de Wassermann ? *Journal méd. Français*, décembre 1918.

M. ROMME. — Une réaction de Wassermann à système hémolytique, anti-humain. *Press. méd.*, 1919, n° 8.

P. RAVAUT. — Les erreurs d'interprétation de la réaction de Wassermann. *Annales de Derm. et de Syphil.*, mai 1914.

SACHS (H.). — Des modifications du sérum sanguin par le chauffage. *Sem. méd.*, 1908.

STERN (M.). — Procédé pour simplifier et rendre plus précis les séro-diagnostic de la syphilis. *Zeits.*, 1909.

TZANCK et PERBOIS. — *Ann. de Dermatologie*, mars 1914.

WIEDER et L'ENGLE. — Some studies of the precipitin tedt for syphilis. *Journ. of Amer. Med. Ass.*, 1909.

121

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE